

Rec'd PCT/PTO 22 JUL 2005
PCT/EP 04/336 000 #2

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

08. 01. 2004

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 05 MAR 2004

WIPO

PCT

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 02 500.6

Anmeldetag: 23. Januar 2003

Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH, Darmstadt/DE

Bezeichnung: Carbonsäureamidderivate

IPC: C 07 C, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 22. Oktober 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Wohner

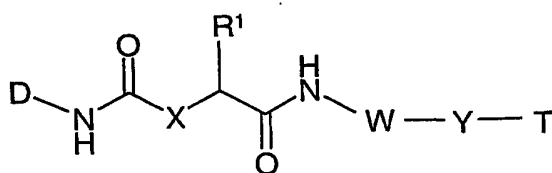
**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

Carbonsäureamidderivate

Carbonsäureamidderivate

Die Erfindung betrifft

5



10

worin

D unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN, COOR^2 oder $\text{CON}(\text{R}^2)_2$ substituiertes Phenyl oder Pyridyl,

15

R^1 A, das ein-, zwei- oder dreimal durch $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$, SO_3R^2 , $\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^2)\text{R}^2$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^2$, OSO_2R^2 , $\text{OSO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ oder $\text{PO}(\text{OR}^2)_2$ substituiert ist und zusätzlich ein- oder zweimal durch OR^3 , $\text{N}(\text{R}^3)_2$, CN, COOR^3 oder $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ substituiert sein kann,

20

R^2 H, A, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}'$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}'$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-N}(\text{R}^3)_2$ oder $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-OR}^3$,

R^3 H oder A,

W $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n$,

25

X NR^3 oder O,

Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,

T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4

30

N-, O- und/oder S-Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch $=\text{O}$, R^2 , Hal, A, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$, OR^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN, COOR^2 , $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, NR^2COA , $\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , SO_2NR^2 und/oder $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$ substituiert sein kann,

35

oder $\text{N}(\text{R}^2)_2$ und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R^2 oder Cycloalkyl,

- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- 5 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN, COOR^2 , $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, NR^2COA , $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$, $-\text{[C(R}^3\text{)]}_n\text{-COOR}^2$, $-\text{O-[C(R}^3\text{)]}_o\text{-COOR}^2$, SO_3H oder $\text{S(O)}_n\text{A}$ substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
- 10 Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^3 , $\text{N}(\text{R}^3)_2$, NO_2 , CN, COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COA , $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, COR^3 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{S(O)}_n\text{A}$, $-\text{[C(R}^3\text{)]}_n\text{-COOR}^3$ oder $-\text{O-[C(R}^3\text{)]}_o\text{-COOR}^3$ substituiertes Phenyl,
- 15 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Carbonylsauerstoff ($=\text{O}$), $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^2)_2$, Hal, A, $-\text{[C(R}^3\text{)]}_n\text{-Ar}$, $-\text{[C(R}^3\text{)]}_n\text{-Het'}$, $-\text{[C(R}^3\text{)]}_n\text{-Cycloalkyl}$, $-\text{[C(R}^3\text{)]}_n\text{-OR}^2$, $-\text{[C(R}^3\text{)]}_n\text{-N}(\text{R}^3)_2$, NO_2 , CN, $-\text{[C(R}^3\text{)]}_n\text{-COOR}^2$, $-\text{[C(R}^3\text{)]}_n\text{-CON}(\text{R}^2)_2$, $-\text{[C(R}^3\text{)]}_n\text{-NR}^2\text{COA}$, $\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $-\text{[C(R}^3\text{)]}_n\text{-NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ und/oder $\text{S(O)}_n\text{A}$ substituiert sein kann,
- 20
- 25 Het' einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^3)_2$, Hal, A, OR^3 , $\text{N}(\text{R}^3)_2$, NO_2 , CN, COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COA , $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, COR^3 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ und/oder $\text{S(O)}_n\text{A}$ substituiert sein kann,
- 30
- Hal F, Cl, Br oder I,
- m 1 oder 2,
- 35 n 0, 1 oder 2,
- o 1, 2 oder 3 bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate, z.B. Alkoholate, dieser Verbindungen.

10 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

15 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und
20 Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

30 Andere aromatische Amide sind in der WO 99/00121 und in der WO 00/39118 beschrieben. Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben. Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-
35 [(Aminoiminomethyl)phenylalkyl]-azaheterocyclylamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben.

Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemä-
ßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der akti-
vierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder
auf die Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Fak-
tor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blut-
gerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Pro-
thrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die
nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Ak-
tivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Er-
krankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die
Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode
von G. F. Cousins et al. in *Circulation* **1996**, *94*, 1705-1712 erfolgen.

Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin ge-
bildet wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze grei-
fen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und
hemmen so die Entstehung von Thromben.

Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindun-
gen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Akti-
vität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden.

Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis
and Haemostasis* **1990**, *63*, 220-223 beschrieben.

Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode
von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* **1994**, *71*, 314-319 erfolgen.

Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* **1996**, *84*, 73-81 beschrieben.

Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* **1998**, *273*, 12089-12094 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und N.R.Lemoine in *Biomed. Health Res.* (2000), *41* (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt.

Die im nachfolgenden aufgeführten Publikationen beschreiben eine anti-tumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen Tumorarten:

- 5 K.M. Donnelly et al. in Thromb. Haemost. 1998; 79: 1041-1047;
E.G. Fischer et al. in J. Clin. Invest. 104: 1213-1221 (1999);
B.M. Mueller et al. in J. Clin. Invest. 101: 1372-1378 (1998);
M.E. Bromberg et al. in Thromb. Haemost. 1999; 82: 88-92

10 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.

20 Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialem Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

30 Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entschei-

35

dend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich Arthritis, sowie Diabetes.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Migräne (F.Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-47).

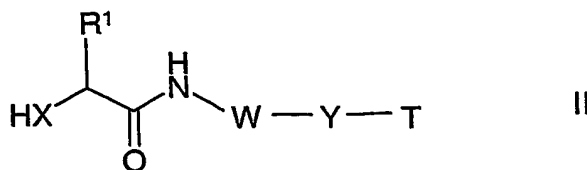
10 Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuauftreten der Thrombenbildung zu verhindern.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

25 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

30 a) eine Verbindung der Formel II



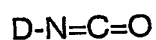
35

worin

R¹, T, W, X und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel III

5



III

worin

D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

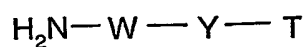
10

umsetzt,

oder

15

b) eine Verbindung der Formel IV



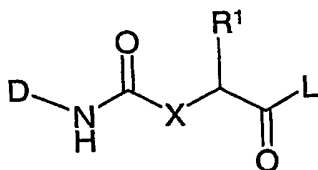
IV,

20

worin W, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel V

25



V

30

worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte
OH-Gruppe bedeutet und

R¹, X und D die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

35

umsetzt,

oder

- 5 c) einen Rest R^1 in einen anderen Rest R^1 umwandelt, indem man den Rest R^1 oxidiert und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

10 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die
15 Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

20 Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die
25 im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.
30

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

35 Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

- 5 Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R^1 , D, W, T, X und Y die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.
- 10 A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl,
- 15 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.
- 20 A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1-6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl oder Trifluormethyl.
- 25 Cycloalkyl hat 3-7 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.
- Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.
- Ar bedeutet z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m-
- 30 oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-
- 35 (N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m-

oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p- Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

Ar bedeutet vorzugsweise z.B. unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^2 , SO_2A , COOR^2 oder CN substituiertes Phenyl. Ar bedeutet insbesondere bevorzugt z.B. unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO_2A , SO_2NH_2 , COOR^2 oder CN substituiertes Phenyl, wie z.B. Phenyl, 2-Methylsulfonylphenyl, 2-Aminosulfonylphenyl, 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Bromphenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Cyanphenyl oder 4-Ethoxycarbonylphenyl. Ganz besonders bevorzugt bedeutet Ar unsubstituiertes Phenyl, 4-Chlorphenyl oder 2-Methylsulfonylphenyl.

Het bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -

5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

Het bedeutet vorzugsweise einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, OH oder OA substituiert sein kann.

5 Het bedeutet bevorzugt z.B. Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Imidazolyl, [2,1,3]-Benzothiadiazolyl, Oxazolyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Tetrahydropyranyl, Piperazinyl, Pyrazinyl, Piperidinyl oder Pyrrolidinyl, gegebenenfalls durch Carbonylsauerstoff substituiert, wie z.B. 3-Oxo-morpholin-4-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl oder 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl.

10 Het bedeutet ganz besonders bevorzugt Thienyl, Imidazolyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidinyl, Piperazinyl, 2-Oxo-piperazinyl, Morpholinyl, Tetrahydropyran-4-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 2-Oxo-2H-pyrazin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl oder 2-Oxo-piperidin-1-yl.

15 Y bedeutet vorzugsweise Het-diyl oder Ar-diyl, besonders bevorzugt unsubstituiertes oder einfach durch A, Cl oder F substituiertes 1,4-Phenylen, ferner auch Pyridin-diyl, vorzugsweise Pyridin-2,5-diyl oder Piperidin-diyl.

20 Y bedeutet insbesondere unsubstituiertes oder einfach durch Methyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen.

Y bedeutet ganz besonders bevorzugt unsubstituiertes oder einfach durch A substituiertes Phenylen.

25

W fehlt vorzugsweise.

30 D bedeutet insbesondere z.B. unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl.

D bedeutet ganz besonders bevorzugt 4-Chlorphenyl oder 3-Chlor-2-pyridyl.

35

R¹ bedeutet vorzugsweise z.B. Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch S(O)_mR², SO₂N(R²)₂, SO₃R², S(=O)(=NR²)R², NR²SO₂R², OSO₂R², OSO₂N(R²)₂ oder PO(OR²)₂ substituiert ist, wobei R² vorzugsweise z.B. H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet.

5

R² bedeutet vorzugsweise z.B. H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, ganz besonders bevorzugt H.

R³ bedeutet vorzugsweise z.B. H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, ganz besonders bevorzugt H.

10

n bedeutet vorzugsweise 0 oder 1.

m bedeutet vorzugsweise 2.

15

T bedeutet vorzugsweise einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, OH oder OA substituiert sein kann.

20

T bedeutet besonders bevorzugt z.B. Piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, Morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl.

25

Ganz besonders bevorzugt ist 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, Morpholin-4-yl, Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl oder 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl.

30

Wenn Y 1,4-PiperidinyI bedeutet, dann ist T vorzugsweise auch z.B. R², vorzugsweise z.B. H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder Cycloalkyl wie z.B. Isopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

35

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

5

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis In ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

10

15

- | | | |
|----------|----------------|--|
| in Ia | D | unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR ² oder COOR ² substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl bedeutet; |
| in Ib | D | einfach durch Hal substituiertes Phenyl bedeutet; |
| 20 in Ic | R ² | H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet; |
| in Id | Het | einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, OH oder OA substituiert sein kann, bedeutet; |
| 25 in Ie | Y | Ar-diyl bedeutet; |
| 30 in If | Ar | unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR ² , SO ₂ A, SO ₂ NH ₂ , COOR ² oder CN substituiertes Phenyl bedeutet; |
| in Ig | R ¹ | Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch S(O) _m R ² , SO ₂ N(R ²) ₂ , SO ₃ R ² , S(=O)(=NR ²)R ² , NR ² SO ₂ R ² , OSO ₂ R ² , OSO ₂ N(R ²) ₂ oder PO(OR ²) ₂ substituiert ist, bedeuten; |

35

	in lh	X	NH oder O bedeuten;
	in li	T	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, OH oder OA substituiert sein kann,
5			oder $N(R^2)_2$
			und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R^2 oder Cycloalkyl, bedeuten;
10	in lj	Y	unsubstituiertes oder einfach durch A substituiertes Phenylen bedeutet,
	in lk	W	fehlt bedeutet;
	in ll	D	einfach durch Hal substituiertes Phenyl,
15		R^1	Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch $S(O)_mR^2$, $SO_2N(R^2)_2$, SO_3R^2 , $S(=O)(=NR^2)R^2$, $NR^2SO_2R^2$, OSO_2R^2 , $OSO_2N(R^2)_2$ oder $PO(OR^2)_2$ substituiert ist,
		R^2	H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
		W	$-(CH_2)_n-$,
20		X	NH oder O,
		Y	Ar-diyl,
		T	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O substituiert ist,
25			oder $N(R^2)_2$
			und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R^2 oder Cycloalkyl,
		A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch $-CH=CH-$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
30			
		Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^2 , SO_2A , SO_2NH_2 , $COOR^2$ oder CN substituiertes Phenyl,
35			
		Hal	F, Cl, Br oder I,

m 1 oder 2,
 n 0, 1 oder 2
 bedeuten;

5 in Im D einfach durch Hal substituiertes Phenyl,
 R¹ Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch
 S(O)_mR², SO₂N(R²)₂, SO₃R², S(=O)(=NR²)R², NR²SO₂R²,
 OSO₂R², OSO₂N(R²)₂ oder PO(OR²)₂ substituiert ist,
 10 R² H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
 W -(CH₂)_n-,
 X NH oder O,
 Y Ar-diyl,
 15 T Piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl,
 Pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-
 yl, Morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-
 piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-
 yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-
 20 Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-
 azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Methoxy-
 6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl,
 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-
 25 3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,
 oder N(R²)₂
 und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R² oder Cycloalkyl,
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
 worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome
 und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-
 30 Atome durch F ersetzt sein können,
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,
 A, OR², SO₂A, SO₂NH₂, COOR² oder CN substituiertes
 35 Phenyl,

Hal F, Cl, Br oder I,
 m 1 oder 2,
 n 0, 1 oder 2
 bedeuten;

5

in In D einfach durch Hal substituiertes Phenyl,
 R¹ Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch
 S(O)_mR², SO₂N(R²)₂, SO₃R², S(=O)(=NR²)R², NR²SO₂R²,
 OSO₂R², OSO₂N(R²)₂ oder PO(OR²)₂ substituiert ist,
 R² H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
 W -(CH₂)_n-,
 X NH oder O,
 Y unsubstituiertes oder einfach durch A substituiertes
 Phenylen,
 T Piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl,
 Pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-
 yl, Morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-
 piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-
 yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-
 Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-
 azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Methoxy-
 6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl,
 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-
 3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,
 oder N(R²)₂
 und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R² oder Cycloalkyl,
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
 worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome
 und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-
 Atome durch F ersetzt sein können,
 Hal F, Cl, Br oder I,

10

15

20

25

30

35

m 1 oder 2,
n 0, 1 oder 2
bedeuten;

5 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von
15 an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

20 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

25 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt. Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktions-
30 temperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.
35

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Wasser; Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I können auch erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt. In den Verbindungen der Formel V bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy). Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente der Formel IV kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Verbindungen der Formel I können auch erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

5 Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

10 Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

20 Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl

oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbo-benzoy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat)) können z. B.

durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Die Biphenyl-SO₂NH₂-Gruppe wird vorzugsweise in Form ihres tert.-Butylderivates eingesetzt. Die Abspaltung der tert.-Butylgruppe erfolgt z.B. mit TFA mit oder ohne Zusatz eines inerten Lösungsmittels, vorzugsweise unter Zusatz einer geringen Menge an Anisol (1-10 Vol %).

Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen oder mehrere

Rest(e) R^1 , D, E und/oder W in einen oder mehrere Rest(e) R^1 , D, Y, und/oder T umwandelt, z.B. indem man eine Aminogruppe acyliert oder Nitrogruppen (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu Aminogruppen reduziert.

5

Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

10

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

15

20

Bedeutet Y 1,4-PiperidinyI, so kann die Alkylierung des Piperidin-Stickstoffs nach üblichen Methoden der reduktiven Aminierung erfolgen.

25

30

35

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Ma-

lonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die R- und S-Formen von

Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/ Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

Diese Arzneimittel können in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granula-

te, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder oder auch als Nasenspray.

5 Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, 10 Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffer-substanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

15 Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thrombo-embolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen 20 und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. 25 Die orale Applikation ist bevorzugt.

30
35

5

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

10

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

15

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

20

25

30

35

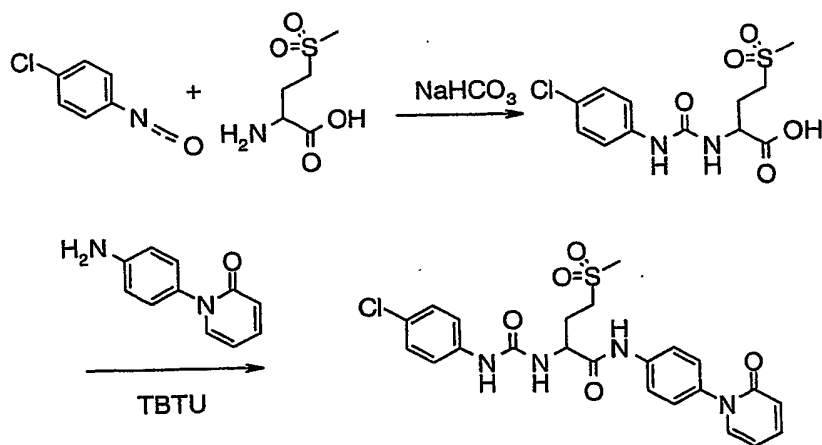
Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. R_f-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M⁺
ESI (Electrospray Ionization) (M+H)⁺
FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)⁺

Beispiel 1

Die Herstellung von 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butynamid erfolgt analog nachstehendem Schema:



1.1 Eine Lösung von 9.24 g (11.0 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 5.0 g (27.6 mmol) 2-Amino-4-methansulfonylbuttersäure in 50 ml Wasser wird auf 80° C erhitzt und 8.45 g (55.0 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei dieser Temperatur ge-

rührt. Man lässt abkühlen und filtriert den entstandenen Niederschlag ab. Das Filtrat wird mit 1 N HCl angesäuert und der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-4-methansulfonyl-buttersäure als farbloser Feststoff; ESI 335.

5

1.2 Eine Lösung von 167 mg (0.500 mmol) 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-4-methansulfonylbuttersäure und 93.1 mg (0.500 mmol) 1-(4-Amino-phenyl)-1*H*-pyridin-2-on in 1 ml DMF wird mit 209 mg (0.650 mmol) [(Benzotriazol-1-yloxy)-dimethylamino-methylen]-dimethylammonium-tetrafluoroborat (TBTU) versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid ("1A") als farbloser Feststoff; ESI 503.

10

15

Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

20

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid ("1B"), ESI 504;

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid ("1C"), ESI 509.

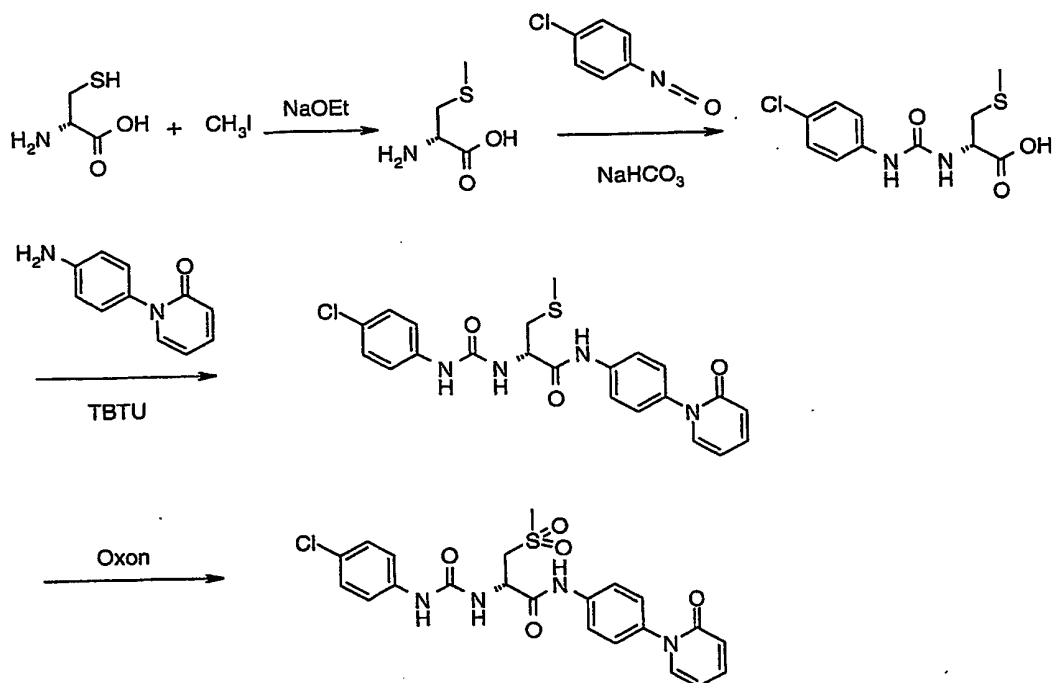
25

Beispiel 2

30

Die Herstellung von (S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid erfolgt analog nachstehendem Schema:

35



2.1 Eine Suspension von 25 g (142 mmol) D-Cystein-hydrochlorid Hydrat in 350 ml Ethanol wird nach und nach unter Rühren mit 13.0 g (565 mmol) Natrium versetzt. Nachdem das Natrium aufgelöst ist, wird 10.0 ml (160 mmol) Methyljodid zugegeben. Nach weiteren 30 min Rühren bei Raumtemperatur wird zu dem Reaktionsgemisch Wasser gegeben, bis eine klare Lösung entsteht. Dann wird Essigsäure bis zum Erreichen eines pH von 6 zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum auf ein Volumen von ca. 200 ml eingedampft und auf 5° C abgekühlt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert: (S)-2-Amino-3-methylsulfanylpropionsäure im Gemisch mit Natriumacetat (Gewichtsverhältnis 35 : 65) als farbloser Feststoff; ESI 136.

2.2 Eine Lösung von 18.0 g (214 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 13.8 g (35.7 mmol) 35%ige (S)-2-Amino-3-methylsulfanylpropionsäure in 200 ml Wasser wird auf 80° C erhitzt und 11.0 g (71.6 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Man lässt abkühlen und filtriert den ent-

standenen Niederschlag ab. Das Filtrat wird mit 1 N HCl angesäuert und der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: (S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-methylsulfanyl-propionsäure als leicht grünlicher Feststoff; ESI 289.

2.3 Eine Lösung von 1.00 g (3.46 mmol) : (S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-methylsulfanyl-propionsäure und 640 mg (3.44 mmol) 1-(4-Amino-phenyl)-1*H*-pyridin-2-on in 5 ml DMF wird mit 1.440 g (4.49 mmol) [(Benzotriazol-1-yloxy)-dimethylamino-methylen]-dimethylammonium-tetrafluoroborat (TBTU) versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: (S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-methylsulfanyl-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-propionamid als farbloser Feststoff; ESI 457.

2.4 Eine Lösung von 200 mg (0.438 mmol) (S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-methylsulfanyl-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-propionamid in 10 ml Methanol wird mit einer Lösung von 400 mg Oxon in 6 ml Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: (S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid als farbloser Feststoff ("2A"); ESI 489.

Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid, ("2B"), ESI 495;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butynamid ("2C"), ESI 509;

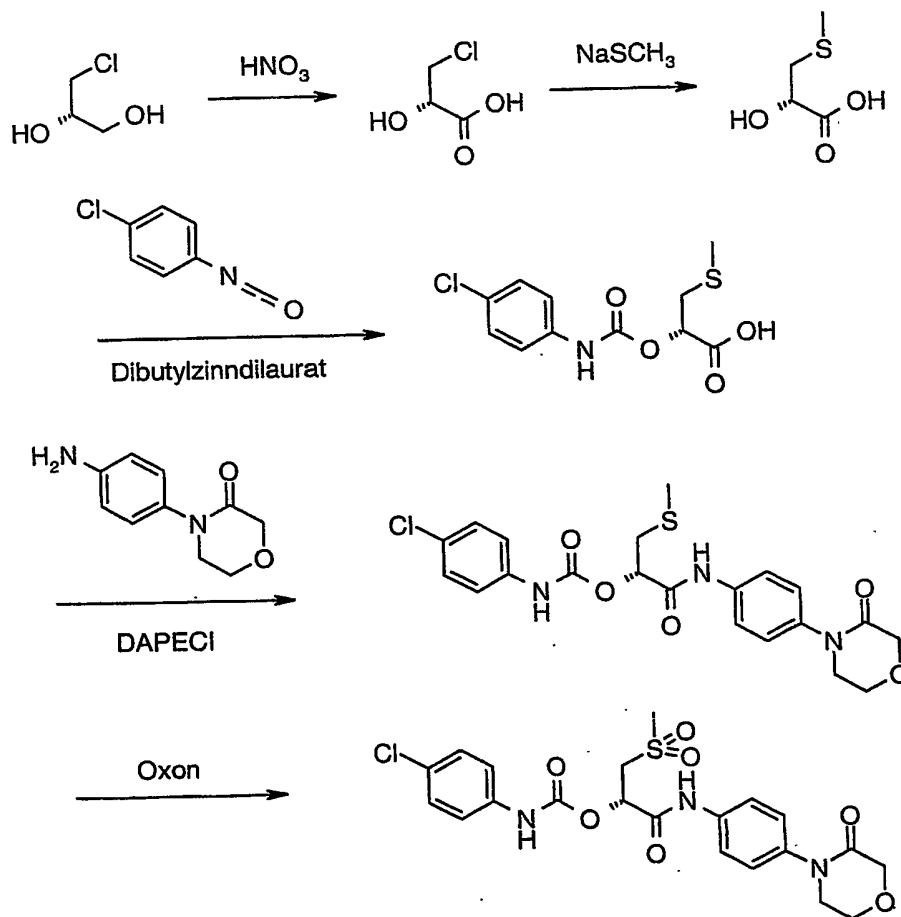
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butynamid ("2D"), ESI 503;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid, ESI 509;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid, ESI 495.

Beispiel 3

Die Herstellung von (S)-2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid erfolgt analog nachstehendem Schema:



3.1 24 g (217 mmol) (S)-3-Chlor-1,2-propandiol wird in 60 ml auf 0° C gehaltener 65%iger Salpetersäure gelöst. Die Lösung wird 30 min auf 70° C und anschließend 15 min auf 100° C erhitzt. Man lässt das Reaktionsgemisch abkühlen, gibt 15 g Natriumhydrogencarbonat zu und extrahiert mit tert.-Butylmethylether. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Chloroform umkristallisiert: (S)-3-Chlor-2-hydroxypropionsäure als farblose Nadeln vom Schmpkt. 93° C, ESI 125.

3.2 Eine Lösung von 5.00 g (40.2 mmol) (S)-3-Chlor-2-hydroxypropionsäure in 80 ml Methanol wird mit 11.2 g (160 mmol) Natriummethanthiolat versetzt und 18 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird mit 2 N HCl angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird eingedampft: (S)-2-Hydroxy-3-methylsulfanylpropionsäure als gelbliches Öl; ESI 137.

3.3 Eine Lösung von 3.70 g (27.2 mmol) (S)-2-Hydroxy-3-methylsulfanylpropionsäure und 4.18 g (27.2 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat in 50 ml Dichlormethan wird mit 400 mg (0.63 mmol) Dibutylzinndilaurat versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird eingedampft: (S)-2-(4-Chlorphenylcarbamoyloxy)-3-methylsulfanylpropionsäure als farbloser Feststoff; ESI 290.

3.4 Eine Lösung von 1.00 g (3.45 mmol) (S)-2-(4-Chlorphenylcarbamoyloxy)-3-methylsulfanylpropionsäure, 663 mg (3.45 mmol) 4-(4-Aminophenyl)-morpholin-3-on und 863 mg (4.50 mmol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) in 3 ml DMF wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und der entstandene

Niederschlag abfiltriert: (S)-2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfanyl-propionamid als farbloser Feststoff; ESI 464.

5 3.5 Eine Lösung von 775 mg (1.67 mmol) (S)-(4-Chlorphenyl)-carbaminsäure-2-methylsulfanyl-1-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethylester in 50 ml Methanol wird mit einer Lösung von
10 2.7 g Oxon in 30 ml Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: (S)-2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid ("1C") als farbloser Feststoff; ESI 496.

15 Analog erhält man

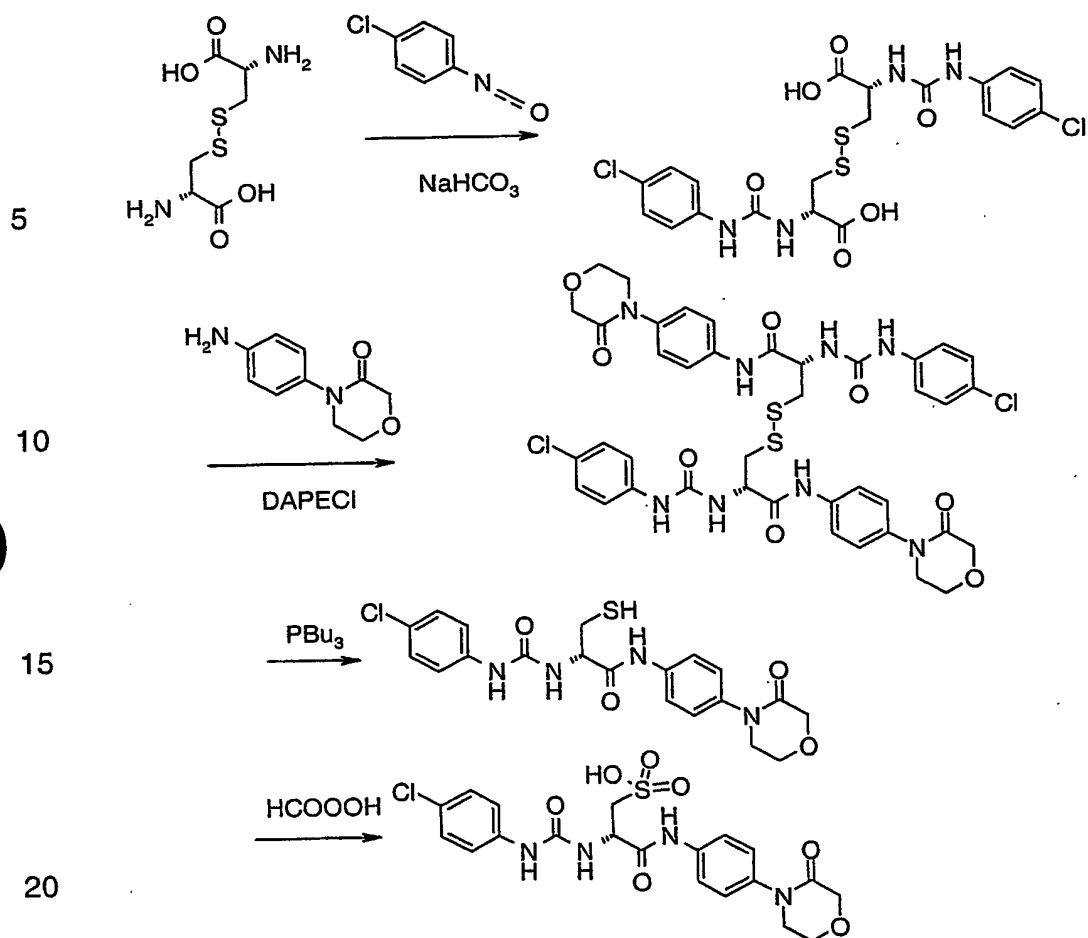
20 2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid, ESI 490.

Beispiel 4

25 Die Herstellung von 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-sulfo-propionamid erfolgt analog nachstehendem Schema:

30

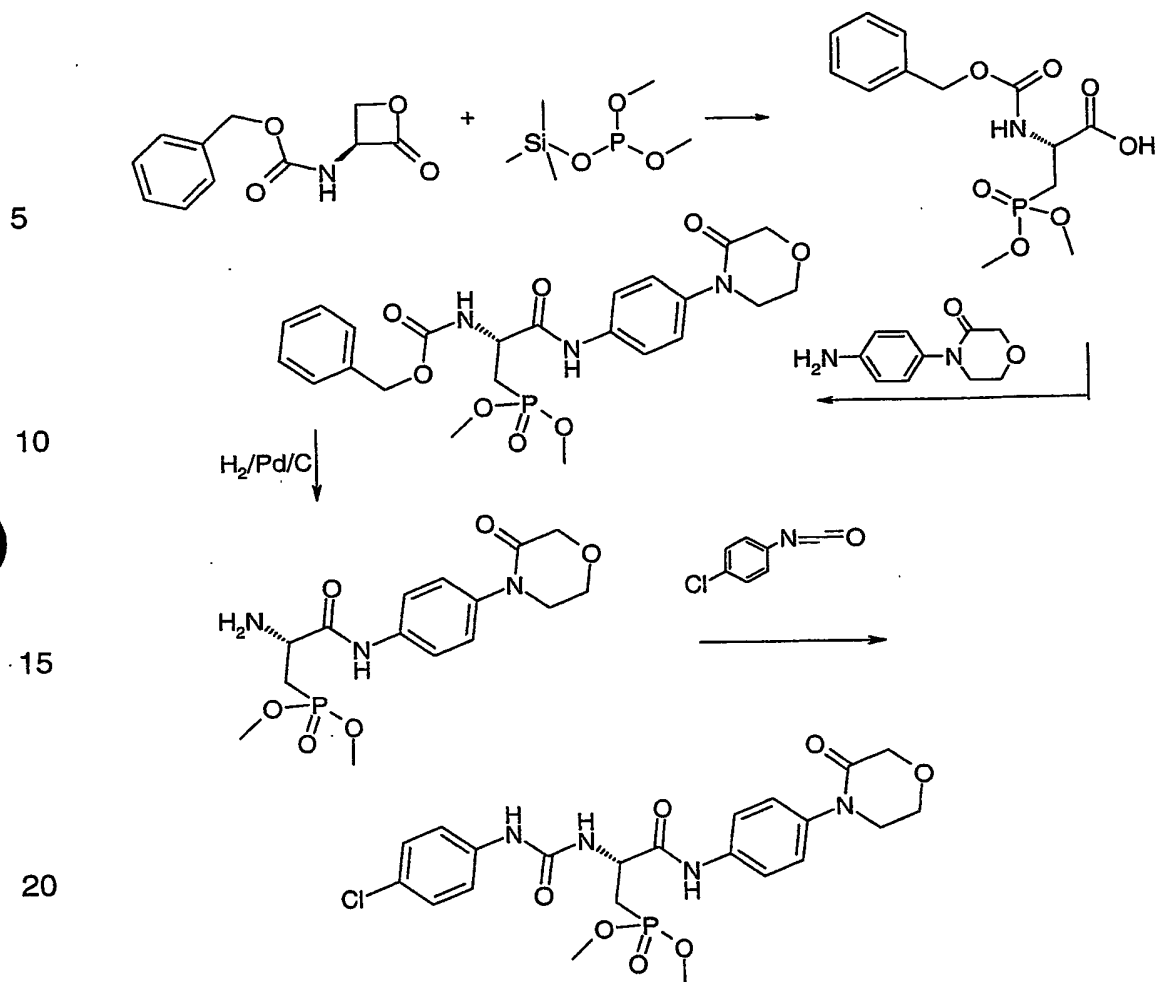
35



25 Analog erhält man 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-sulfo-propionamid.

Beispiel 5

30 Die Herstellung von 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid erfolgt analog nachstehendem Schema:



25 5.1 Analog zu Literatur (Lohse, P. A., Felber, R., Tetrahedron Lett., 39; (1998); 2067-2070) erhält man aus 0.5 g (2.26 mmol) N-Benzyloxycarbonyl-L-serin β -lacton und 5 ml Dimethyltrimethylsilylphosphit 0.5 g (64.2%) (S)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionsäure als farbloses Öl, ESI 331.

30

35 5.2 Analog zum Beispiel 3, 3.4 erhält man aus 0.48 g (1.45 mMol) (S)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionsäure und 0.28 g (1.45 mMol) 4-(4-Aminophenyl)-morpholin-3-on 0.4 g (53.2%) (S)-2-(Benzyloxycarbonyl-amino)-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid als farbloses Öl, ESI 505.

5.3 Die Mischung aus 0.39 g (0.78 mMol) (S)-2-(Benzyloxycarbonyl-amino)-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid und 0.4 g 5% Palladium/Kohle in 30 ml Methanol wird so-
5 lange hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird. Anschlie-
ßend wird die Reaktionsmischung abfiltriert und das Filtrat zur Trockne
eingengt. Man erhält so 0.27 g (S)-2-Amino-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-
yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid als farbloses Öl, ESI
10 371.

5.4 Die Lösung von 0.2 g (0.54 mMol) (S)-{2-Amino-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-phosphonsäuredimethylester
15 und 0.092 g (0.54 mMol) 4-Chlorphenylisocyanat in 10 ml Dichlor-
methan wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend
wird die Methylenchloridlösung nacheinander mit je 10 ml 1N Salzsäure,
gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und
über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird
20 der Rückstand mit 10 ml Diethylether versetzt und der ausgefallene
weiße Niederschlag abfiltriert. Man erhält so 0.28 g (100%)
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-
(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid ("1D"), ESI 525.

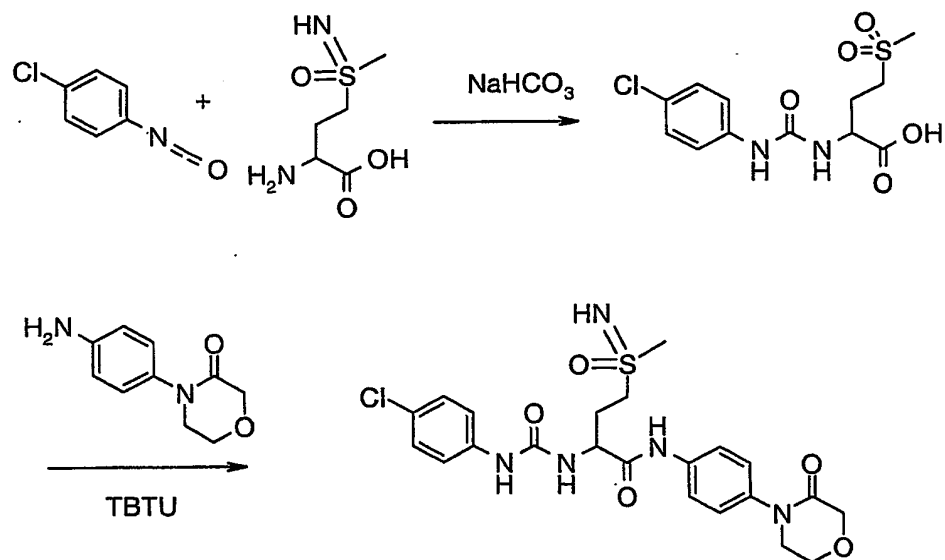
25 Analog erhält man 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-
yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid.

30 Durch Hydrolyse erhält man daraus 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-
(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-phosphono-propionamid.

35

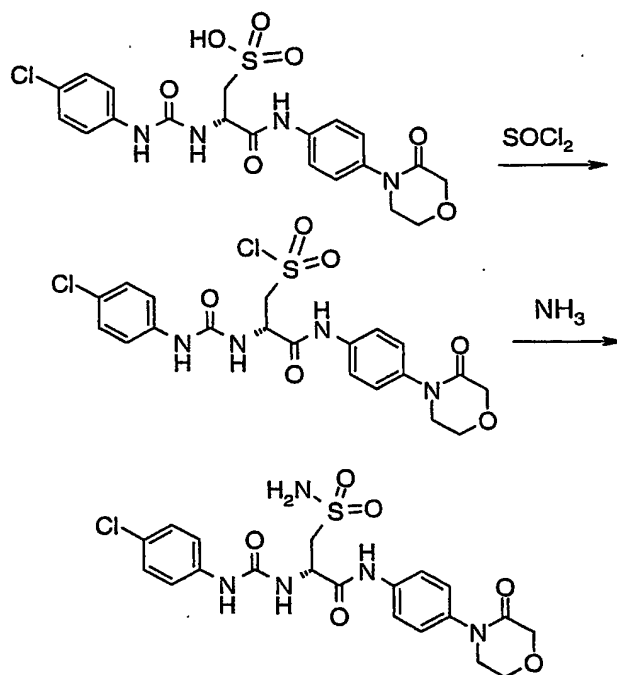
Beispiel 6

Die Herstellung von 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-(methansulfoximin-yl)-butyramid erfolgt analog nachstehendem Schema:



Beispiel 7

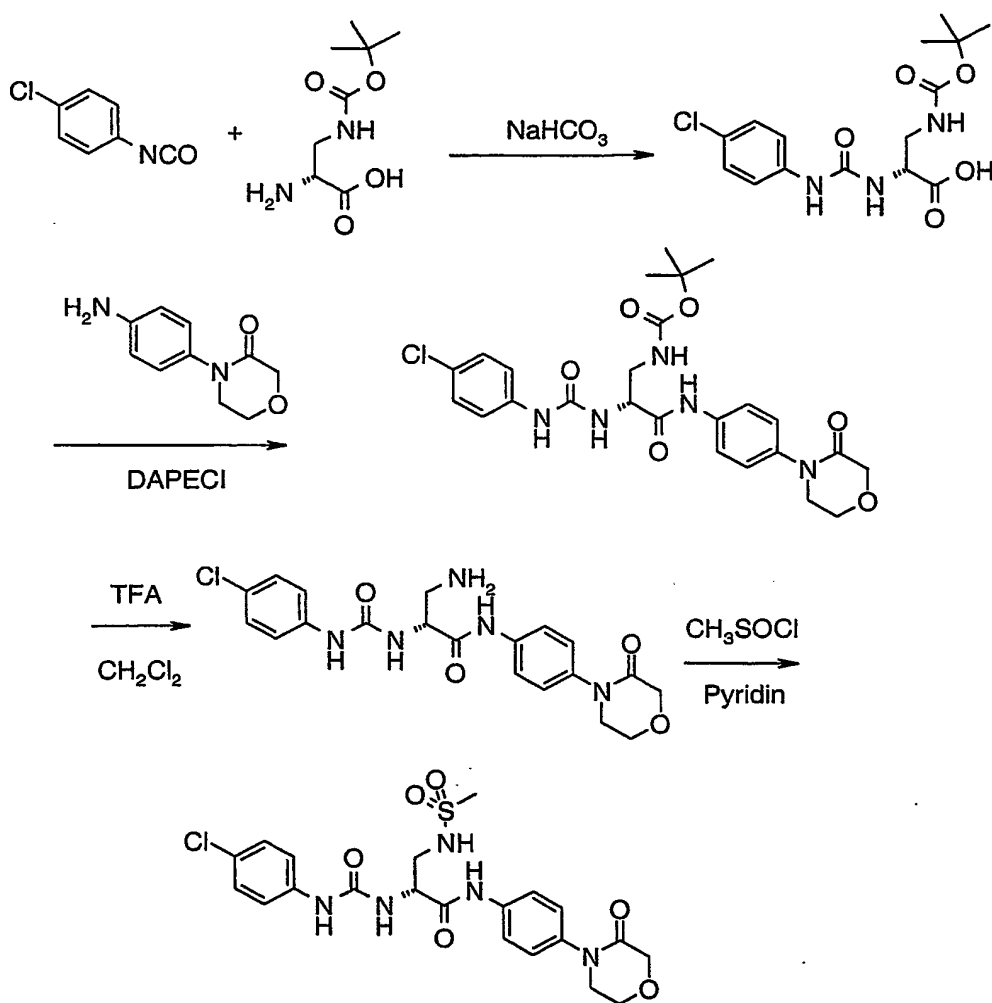
Die Herstellung von 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-sulfamoyl-propionamid erfolgt analog nachstehendem Schema:



Analog erhält man 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-sulfamoyl-propionamid.

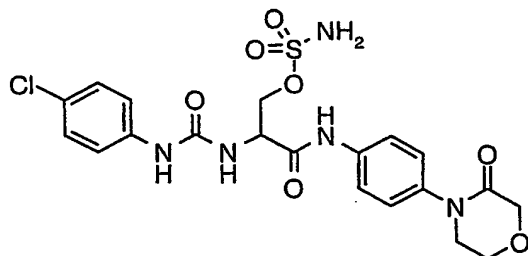
Beispiel 8

Die Herstellung von 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonylamino-propionamid erfolgt analog nachstehendem Schema:



Beispiel 9

Die Herstellung von 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-sulfamoyloxy-propionamid



kann durch Umsetzung des Hydroxyderivates mit Chlorsulfonylisocyanat erfolgen.

Pharmakologische Daten (Affinität zu Rezeptoren)

Verbindung Nr.	FXa-IC ₅₀ [M]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [M]
"1A"	2.8 x 10 ⁻⁸	2.8 x 10 ⁻⁸
"1B"	4.2 x 10 ⁻⁸	4.3 x 10 ⁻⁸
"1C"	5.9 x 10 ⁻⁸	5.8 x 10 ⁻⁸
"2A"	6.4 x 10 ⁻⁹	1.2 x 10 ⁻⁸
"1C"	1.1 x 10 ⁻⁸	2.3 x 10 ⁻⁸
"1D"	8.5 x 10 ⁻⁸	

Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

Beispiel B: Suppositorien

15 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25

Beispiel D: Salbe

30 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

35 **Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

5

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

10

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

15

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20

25

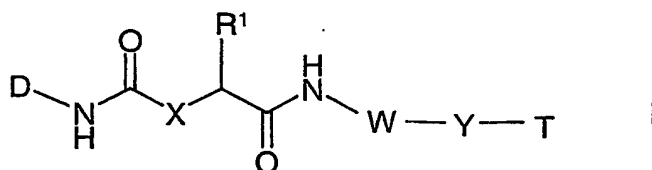
30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



10

worin

D unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A,
 OR^2 , $\text{N(R}^2\text{)}_2$, NO_2 , CN , COOR^2 oder $\text{CON(R}^2\text{)}_2$
 substituiertes Phenyl oder Pyridyl,

15

R¹ A, das ein-, zwei- oder dreimal durch S(O)_mR², SO₂N(R²)₂, SO₃R², S(=O)(=NR²)R², NR²SO₂R², OSO₂R², OSO₂N(R²)₂ oder PO(OR²)₂ substituiert ist und zusätzlich ein- oder zweimal durch OR³, N(R³)₂, CN, COOR³ oder CON(R³)₂ substituiert sein kann.

20

R^2 H, A, $-[C(R^3)_2]_n-Ar'$, $-[C(R^3)_2]_n-Het'$, $-[C(R^3)_2]_n-Cycloalkyl$,
 $-[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$ oder $-[C(R^3)_2]_n-OR^3$,

 R^3 H oder A.

25

$$W \quad -[C(R^3)_2]_n-$$

X NR³ oder O,

Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,

T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch =O, R², Hal, A, -[C(R³)₂]_n-Ar, -[C(R³)₂]_n-Het, -[C(R³)₂]_n-Cycloalkyl, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR², CON(R²)₂, NR²COA, NR²CON(R²)₂, NR²SO₂A, C⁺OR², SO₂NR² und/oder S(O)_nA substituiert sein kann, oder N(R²)₂

30

35

- 5 und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R^2 oder Cycloalkyl,
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
 worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome
 und/oder durch $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppen und/oder auch 1-7 H-
 Atome durch F ersetzt sein können,
- 10 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,
 A, OR^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN, COOR^2 , $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, NR^2COA ,
 $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-COOR}^2$,
 $-\text{O}-\text{C}(\text{R}^3)_2]_o\text{-COOR}^2$, SO_3H oder $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$ substituiertes
 Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
- 15 Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,
 A, OR^3 , $\text{N}(\text{R}^3)_2$, NO_2 , CN, COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COA ,
 $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, COR^3 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$,
 $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-COOR}^3$ oder $-\text{O}-\text{C}(\text{R}^3)_2]_o\text{-COOR}^3$ substituiertes
 Phenyl,
- 20 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten
 oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-
 und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei-
 oder dreifach durch Carbonylsauerstoff ($=\text{O}$), $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^2)_2$,
 Hal, A, $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-Ar}$,
 $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-Het'}$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-OR}^2$,
 $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-N}(\text{R}^3)_2$, NO_2 , CN, $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-COOR}^2$,
 $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-CON}(\text{R}^2)_2$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-NR}^2\text{COA}$, $\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$,
 $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ und/oder $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$
 substituiert sein kann,
- 25
- 30 Het' einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten
 oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-
 und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zwei-
 fach durch Carbonylsauerstoff, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^3)_2$, Hal, A, OR^3 ,
 $\text{N}(\text{R}^3)_2$, NO_2 , CN, COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COA ,
 $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, COR^3 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ und/oder
 $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$ substituiert sein kann,
- 35

Hal F, Cl, Br oder I,
m 1 oder 2,
n 0, 1 oder 2,
o 1, 2 oder 3 bedeuten,

5

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

D unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR² oder COOR² substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl bedeutet,

15

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

D einfach durch Hal substituiertes Phenyl bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25

4. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin

R² H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30

35

5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin

5 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten
oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O-
und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zwei-
fach durch Carbonylsauerstoff, OH oder OA substituiert
sein kann,

bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
10 Verhältnissen.

6. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-5,
worin
15 Y Ar-diyl bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnis-
sen.

20 7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-8,
worin
Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,
A, OR², SO₂A, SO₂NH₂, COOR² oder CN substituiertes
25 Phenyl bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

30 8. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-7,
worin
R¹ Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch
35 S(O)_mR², SO₂N(R²)₂, SO₃R², S(=O)(=NR²)R², NR²SO₂R²,
OSO₂R², OSO₂N(R²)₂ oder PO(OR²)₂ substituiert ist,
bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin

X NH oder O bedeutet,

10

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15

10. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin

T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, OH oder OA substituiert sein kann,

20

oder $N(R^2)_2$

und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R^2 oder Cycloalkyl,

bedeutet,

25

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30

11. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-10, worin

Y unsubstituiertes oder einfach durch A substituiertes Phenylen bedeutet,

35

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

12. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-11,
 worin
 W fehlt,
 bedeutet,
 5 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.
- 10 13. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-12,
 worin
 D einfach durch Hal substituiertes Phenyl,
 R¹ Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch
 15 S(O)_mR², SO₂N(R²)₂, SO₃R², S(=O)(=NR²)R², NR²SO₂R²,
 OSO₂R², OSO₂N(R²)₂ oder PO(OR²)₂ substituiert ist,
 R² H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
 W -(CH₂)_n-,
 X NH oder O,
 20 Y Ar-diyl,
 T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten
 oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-
 Atomen, der ein- oder zweifach durch =O substituiert ist,
 25 oder N(R²)₂
 und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R² oder Cycloalkyl,
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
 worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome
 und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-
 30 Atome durch F ersetzt sein können,
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,
 A, OR², SO₂A, SO₂NH₂, COOR² oder CN substituiertes
 Phenyl,
 35 Hal F, Cl, Br oder I,
 m 1 oder 2,

n 0, 1 oder 2 bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

5

14. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-13,
worin

10

D einfach durch Hal substituiertes Phenyl,
R¹ Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch
S(O)_mR², SO₂N(R²)₂, SO₃R², S(=O)(=NR²)R², NR²SO₂R²,
OSO₂R², OSO₂N(R²)₂ oder PO(OR²)₂ substituiert ist,
R² H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
W -(CH₂)_n-,
X NH oder O,
Y Ar-diyl,
T Piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl,
Pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-
yl, Morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-
piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-
yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-
Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-
azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Methoxy-
6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl,
5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-
3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,
oder N(R²)₂
und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R² oder Cycloalkyl,
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome
und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-
Atome durch F ersetzt sein können,

15

20

25

30

35

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR², SO₂A, SO₂NH₂, COOR² oder CN substituiertes Phenyl,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 oder 2,

n 0, 1 oder 2 bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-14, worin

D einfach durch Hal substituiertes Phenyl,

R¹ Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch S(O)_mR², SO₂N(R²)₂, SO₃R², S(=O)(=NR²)R², NR²SO₂R², OSO₂R², OSO₂N(R²)₂ oder PO(OR²)₂ substituiert ist,

R² H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

W -(CH₂)_n-,

X NH oder O,

Y unsubstituiertes oder einfach durch A substituiertes Phenyl

T Piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, Morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,

oder $N(R^2)_2$

A und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R^2 oder Cycloalkyl, unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch $-CH=CH$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Y unsubstituiertes oder einfach durch A substituiertes Phenylen,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 oder 2,

n 0, 1 oder 2 bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20 16. Verbindungen gemäß Anspruch 1

25 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid,

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid,

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid,

30 (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,

35 (S)-2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,

5

2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-N-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-sulfo-propionamid

10

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-sulfo-propionamid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid,

15

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid,

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-phosphono-propionamid,

20

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-(methansulfoximin-yl)-butyramid,

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-sulfamoyl-propionamid,

25

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonylamino-propionamid,

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-sulfamoyloxy-propionamid,

30

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,

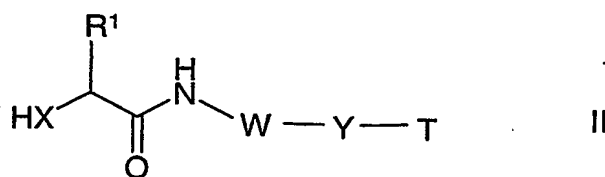
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,

35

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-16 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



worin

R^1 , T, W, X und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel III



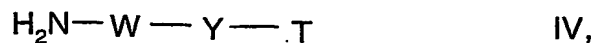
worin

D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

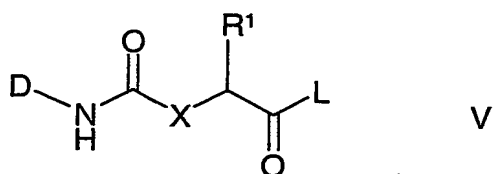
oder

b) eine Verbindung der Formel IV



worin W, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel V



10
worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

R¹, X und D die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

15
oder

c) einen Rest R¹ in einen anderen Rest R¹ umwandelt, indem man den Rest R¹ oxidiert
20 und/ oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

25 18. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.

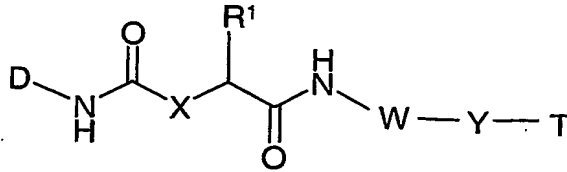
19. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.

30 20. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
35

- 5 21. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 10 22. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.
- 15 23. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
20 und
(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.
- 25 24. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen,
35 in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Zusammenfassung

Neue Verbindungen der Formel I



15

20

25

30

35

worin

R¹, D, X, W, Y und T die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen und zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.